

Oncologie

Dre MAY-LUCIE MEYER^a, Dre KONSTANTINA CHRYSOU^a, Dre ANTONIA STAMATIOU^a, Dre MARINE GILABERT^a, Dre RUTH GABRIELA HERRERA GOMEZ^a, Dre SOFIYA LATIFYAN^a, Dre SAFIA MASMOUDI^a, Dre NURIA MEDEROS^a, Dre CLAIRE PERRINJAQUET^a, Dr DOMINIK BERTHOLD^a, Dre HASNA BOUCHAAB^a, Dre VALÉRIE CRISTINA^a, Dre ANTONIA DIGKLI^a, Pr OLIVIER MICHELIN^{a,b}, Dre ANGELA ORCURTO^{a,c}, Dr APOSTOLOS SARIVALALIS^a, Dre ATHINA STRAVODIMOU^a, Dre ANNA DOROTHEA WAGNER^a, Dr KHALIL ZAMAN^a, Pre SOLANGE PETERS^a et Dr JEREMY JANKOVIC^a

Rev Med Suisse 2022; 18: 182-6 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.767.182

En dépit de la pandémie de Covid-19 qui continue à grandement impacter l'économie mondiale et la santé, l'oncologie médicale poursuit sa quête d'identification de nouvelles options thérapeutiques ayant pour buts la prolongation de l'espérance de vie et l'amélioration de la qualité de vie de ses patients, en nombre croissant. L'année 2021 confirme également l'efficacité de l'immunothérapie, seule ou en combinaison à d'autres modalités, dans de nombreuses indications. Cette année, nous vous résumons les nouvelles approches dans les domaines suivants: poumon, sein, mélanome, sphères gynécologique, digestive, urologique et ORL.

2021 Oncology update

Despite COVID-19 pandemic, which is still deeply affecting world economy and global health, medical oncology specialists keep pursuing their effort for the identification of new therapeutic options to improve patients' life expectancy and quality of life. 2021 confirms the immunotherapy efficacy, alone or in combination with other modalities, across several indications. This year, we are summarizing the new approaches in the following sectors: lung, breast, melanoma, gynecological, digestive, urological and ENT areas.

CANCER DU POUMON

Pour la première fois, l'immunothérapie (IO) par inhibition des points de contrôle immunitaire anti-PD1 (Programmed Cell Death Protein 1)/PD-L1 (Programmed Cell Death-Ligand 1) se positionne également dans les stades précoces; néanmoins, ces indications ne sont pas encore approuvées par les autorités régulatrices du médicament.

Dans le scénario néoadjuvant, l'étude CheckMate 816 démontre que le nivolumab, associé à la chimiothérapie (CHT) préopératoire à base de platine lors de cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) de stade IB-IIIa, sans mutation activatrice, améliore le taux de réponses pathologiques complètes et la survie sans maladie (SSM), indépendamment de l'expression de PD-L1.¹

En parallèle, en adjuvant, l'étude IMpower010 ajoute l'atézo-lizumab pendant un an après CHT par doublet de platine chez les patients avec CPNPC de stade II-IIIa complètement réséqué, révélant un bénéfice en termes de SSM lors de PD-L1 $\geq 1\%$.²

L'actualisation des données PACIFIC concernant le CPNPC de stade III non résécable confirme le bénéfice de survie globale (SG) à 5 ans (42,9 vs 33,4%) de l'administration de durvalumab (1 an) vs placebo après radiochimiothérapie concomitante définitive,³ bénéfice également retrouvé au travers des données «monde réel».⁴

Lors de CPNPC métastatique, le traitement de 1^{re} ligne par double IO de durvalumab et trémélimumab + CHT, évalué dans l'étude POSEIDON a démontré un bénéfice de survie sans progression (SSP) (+28%) et de SG (+23%).⁵ Toutefois, cette combinaison n'a pas encore été approuvée par Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques) ou l'EMA (European Medicines Agency), mais représente une possibilité supplémentaire en 1^{re} ligne. En effet, la double IO par ipilimumab et nivolumab, associée ou non à une CHT courte (CheckMate 9LA), confirme également le bénéfice de SG, durable, chez les patients avec CPNPC avancé ± métastases cérébrales à l'inclusion.⁶⁻⁸ Une IO doit donc être proposée, quelles qu'en soient les nuances, en 1^{re} ligne chez tous les patients, sans contre-indication.

CANCER DU SEIN

Les nouveaux anticorps conjugués à la CHT, caractérisés par un meilleur design pharmacologique, permettent de délivrer le traitement directement aux cellules cancéreuses. L'étude DESTINY-Breast03⁹ a comparé le trastuzumab deruxtecán (T-DXd) au standard actuel en 2^e ligne, le trastuzumab emtansine (T-DM1), et permet l'amélioration de la médiane de survie sans progression (mSSP) en faveur du T-DXd (non atteint pour T-DXd vs 6,8 mois pour T-DM1, Hazard Ratio (HR) impressionnant de 0,28). La pneumopathie interstitielle, effet secondaire redouté du T-DXd, a été observée chez 10,5% des cas, sans forme sévère grâce à une prise en charge précoce. Pour les cancers triples négatifs (TN), le sacituzumab govitécan, un autre anticorps conjugué ciblant Trop-2, a plus que triplé la mSSP et doublé la médiane de survie globale (mSG) des patientes prétraitées, comparé à la CHT standard.¹⁰

Lors de cancers hormonosensibles, le bénéfice de la combinaison des inhibiteurs de CDK4/6 (kinase dépendante des cyclines 4/6) à l'hormonothérapie se confirme. Cinq études randomisées ont maintenant démontré une amélioration de la mSSP et mSG, qui, en 1^{re} ligne métastatique, approche les

^a Service d'oncologie médicale, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^b Service d'oncologie de précision, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne, ^c Service d'immuno-oncologie, Département d'oncologie, Centre hospitalier universitaire vaudois, 1011 Lausanne
may-lucie.meyer@chuv.ch | konstantina.chrysou@chuv.ch | antonia.stamatiou@chuv.ch
marine.gilabert@chuv.ch | gabriela.herrera-gomez@chuv.ch | sofiya.latifyan@chuv.ch
safia.masmoudi@chuv.ch | nuria-neisy.mederos-alfonso@chuv.ch
claire.perrinjaquet@chuv.ch | dominik.berthold@chuv.ch | hasna.bouchaab@chuv.ch
valerie.cristina@chuv.ch | antonia.digkli@chuv.ch | olivier.michelin@chuv.ch
angela.orcurto@chuv.ch | apostolos.sarivalalis@chuv.ch | athina.stravodimou@chuv.ch
dorotea.wagner@chuv.ch | khalil.zaman@chuv.ch | solange.peters@chuv.ch
jeremy.jankovic@chuv.ch

5 ans.^{11,12} Seul l'abémaciclib a démontré un bénéfice dans les maladies de stade précoce: son administration durant 2 ans en adjuvant, en plus de l'hormonothérapie, chez les patientes à haut risque de rechute en réduit le risque d'environ 30%, mais le suivi reste encore court.¹³

Dans les stades précoces à haut risque de récurrence, l'olaparib, un inhibiteur de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase - iPARP), administré après la chirurgie, la radiothérapie et la CHT adjuvante, augmente la SSM invasive chez les patientes avec mutation germinale des gènes *BRCA1* ou 2 (Breast Cancer1 ou 2).¹⁴

La combinaison IO + CHT préopératoire renforce sa position dans les cancers TN avec une amélioration du taux de réponses pathologiques complètes qui se traduit maintenant en une diminution de presque 40% du taux de rechutes métastatiques.¹⁵

MÉLANOME

Les données de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC)¹⁶ suggèrent que la survie à 5 et 10 ans des patients avec mélanome localisé de stade II à haut risque est similaire à celle de certains patients atteints d'un mélanome de stade III. Actuellement, la prise en charge de ces patients se limite à la résection chirurgicale microscopique complète et à la surveillance, elle n'inclut pas l'IO adjuvante comme pour les stades III.

Les résultats de l'étude KEYNOTE-716 démontrent que pour des mélanomes de stades IIB et IIC, un an de pembrolizumab adjuvant réduit de 35% le risque de récurrence. Les effets secondaires étaient similaires à ceux connus pour les stades III dont 25,9% de grades 3-4.¹⁷

Dans les stades métastatiques, l'étude RELATIVITY-047 établit l'association de l'inhibition du checkpoint LAG-3 (Lymphocyte Activation Gene-3) (relatlimab) avec nivolumab en 1^{re} ligne.¹⁸ Cette combinaison prolonge la SSP à 10,1 mois (HR: 0,75). Le profil de toxicité était également acceptable (grades 3-4: 18,9%).

Le mélanome uvéal est le cancer de l'œil le plus fréquent chez l'adulte. Un tiers des patients va développer des métastases et aucun traitement n'a démontré un bénéfice de survie à ce jour. L'étude IMCgp100-202 démontre que le tébentafusp, un anticorps bispécifique capable de rediriger les lymphocytes T du patient versus un peptide dérivé de la glycoprotéine gp100 des cellules tumorales, augmente à 73% la survie à un an des patients métastatiques HLA-A*02:01 positifs versus 59% pour les traitements existants de 1^{re} ligne. Les effets secondaires les plus fréquents étaient: syndrome de relargage de cytokines (89%), rash cutané (83%), fièvre (76%) et prurit (69%), en diminution après 3-4 doses.¹⁹

CANCERS GYNÉCOLOGIQUES

Dans le cancer de l'ovaire, l'étude OReO confirme un avantage de SSP, indépendamment du statut BRCA, pour les patientes

en rechute, traitées par CHT à base de platine puis olaparib (iPARP), même après échec préalable aux iPARP.²⁰

Pour le cancer du col métastatique, l'IO est désormais incontournable; en 1^{re} ligne, selon l'étude KEYNOTE-826,²¹ le pembrolizumab + CHT + bévacizumab a permis une amélioration significative de la SSP et de la SG. Ces deux derniers objectifs ont également été atteints en 2^e ligne avec cémipimab en monothérapie (étude EMPOWER-1).²²

Dans le cancer de l'utérus, de nouvelles recommandations incorporent les 4 sous-types moléculaires (POLE (Polymerase Epsilon), MSI (Micosatellite Instability), CNL (Copy Number Low), p53), augmentant le degré de personnalisation du traitement adjuvant dans les stades précoces ou localement avancés. Lors de maladie métastatique, après échec d'une 1^{re} ligne de CHT, l'étude KEYNOTE-775,²³ associant pembrolizumab et lenvatinib, un inhibiteur tyrosine-kinase, démontre l'amélioration significative de la SSP et la SG, indépendamment du statut MMR (Mismatch Repair).²

CANCERS DIGESTIFS

Lors de cholangiocarcinome (CCK) avancé/métastatique en progression après 1^{re} ligne standard par cisplatine-gemcitabine (CG), de nouvelles options thérapeutiques sont à disposition. L'étude NIFTY a démontré un bénéfice de SG (8,6 vs 5,5 mois) et SSP (7,1 vs 1,4 mois) de l'association irinotécan liposomal avec 5-FU/LV (5-Fluorouracil/Leucovorin) versus 5-FU/LV seul, l'établissant comme alternative au FOLFOX (fluorouracile et oxaliplatine) en 2^e ligne.²⁴ Les porteurs de la mutation *IDH1* (isocitrate déshydrogénase 1) bénéficient d'un traitement oral par ivosidénib selon l'étude ClarIDHy, avec amélioration de la SSP versus placebo (2,7 vs 1,4 mois).²⁵

L'infigratinib, ciblant la fusion ou le réarrangement du gène *FGFR2* (Fibroblast Growth Factor Receptor 2) (10-15% des CCK intrahépatiques), a montré un taux de réponses objectives de 23% et une durée médiane de réponses de 5 mois en 2^e ligne après CG. Le panel d'effets secondaires (incidence \geq 20%) était gérable grâce à un suivi régulier et un dépistage précoce.²⁶

Ces données soulignent l'importance du séquençage génétique des CCK afin d'identifier des options thérapeutiques personnalisées.

L'étude CheckMate 577, s'intéressant à l'impact d'un an de nivolumab adjuvant versus placebo lors de tumeurs œsophagiennes de stade II/III, après traitement néoadjuvant selon schéma CROSS, chirurgie et réponse pathologique incomplète ou résection R1, a démontré un bénéfice du nivolumab en termes de SSM (HR: 0,69).²⁷

L'IO (en association avec la CHT ou double IO) a également démontré un gain de SG en 1^{re} ligne lors de cancers épidermoïdes métastatiques de l'œsophage (CheckMate 648).²⁸

L'étude CheckMate 649 a confirmé un bénéfice de SG de l'ajout du nivolumab à la CHT palliative avec oxaliplatine, en 1^{re} ligne, lors de cancer gastrique métastatique (SG: 15,4 vs

TABLEAU 1 Résumé des études cliniques

BRCA 1 ou 2: Breast Cancer gene 1 ou 2; CCK: cholangiocarcinome; CHT: chimiothérapie; CPNPC: cancer pulmonaire non à petites cellules; 5-FU/LV: 5-fluorouracil/leucovorin; HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; IDH1: gène de l'isocitrate déshydrogénase 1; IO: immunothérapie; iPARP: inhibiteur de poly(ADP-ribose) polymérase; mSG: médiane de survie globale; MSI-H: instabilité des microsatellites; mSSP: médiane de survie sans progression; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; RT: radiothérapie; SG: survie globale; SSP: survie sans progression; TRG: taux de réponses globales; TTT: traitement.

Études	Contexte	Traitement	Résultat
Cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC)			
CheckMate 816 ¹	TTT néoadjuvant, stade IB-IIIa	Nivolumab + CHT à base de sels de platine	Augmentation du taux de réponses pathologiques complètes et survie sans maladie
IMpower010 ²	TTT adjuvant, après CHT, stade II-IIIa réséqué en totalité, PD-L1 ≥ 1%	Atézolizumab pendant 1 an	Augmentation de la survie sans maladie
POSEIDON ⁵	Cancer métastatique	Durvalumab + trémélimumab + CHT	Prolongation de la SSP et SG
Cancer du sein			
DESTINY-Breast03 ⁹	TTT de 2 ^e ligne pour cancer du sein HER2+ métastatique	Trastuzumab deruxtécan vs trastuzumab emtansine	Prolongation de la mSSP
ASCENT ¹⁰	TTT cancer du sein métastatique triple négatif	Sacituzumab govitécan vs CHT standard	Prolongation de la mSSP et mSG
OlympiA ¹⁴	TTT adjuvant du cancer du sein précoce, à haut risque, avec mutation germinale BRCA 1 ou 2	Olaparib	Prolongation de la survie sans maladie
KEYNOTE-522 ¹⁵	TTT néoadjuvant pour cancer du sein triple négatif	IO + CHT vs CHT	Augmentation du taux de réponses pathologiques complètes
Mélanome			
KEYNOTE-716 ¹⁷	TTT adjuvant, mélanome cutané de stade IIB et IIC	Pembrolizumab	Prolongation de la SSP
RELATIVITY-047 ¹⁸	TTT mélanome cutané métastatique	Relatlimab + nivolumab	Prolongation de la SSP
IMCgp100-202 ¹⁹	TTT mélanome uvéal métastatique	Tébéntafusp	Prolongation de la SG
Cancers gynécologiques			
OReO ²⁰	TTT de 2 ^e ligne pour cancer ovarien, après iPARP	Maintenance par olaparib (iPARP)	Prolongation de la SSP
KEYNOTE-826 ²¹	TTT de 1 ^{re} ligne pour cancer du col métastatique	Pembrolizumab + CHT ± bévacizumab	Prolongation de la SSP et SG
EMPOWER-1 ²²	TTT de 2 ^e ligne pour cancer du col métastatique	Cémiplimab	Prolongation de la SSP et SG
KEYNOTE-775 ²³	TTT de 2 ^e ligne pour cancer utérin métastatique	Pembrolizumab + lenvatinib	Prolongation de la SSP et SG
Cancers digestifs			
NIFTY ²⁴	TTT de 2 ^e ligne CCK après cisplatine-gemcitabine	Irinotécan liposomal + 5-FU/LV vs 5-FU/LV seul	Prolongation de la SSP et SG
ClarIDHy ²⁵	TTT de 2 ^e ligne CCK après cisplatine-gemcitabine, IDH1 mutés	Ivosidénib vs placebo	Prolongation de la SSP
CheckMate 577 ²⁷	TTT adjuvant cancer de l'œsophage stade I/II	Nivolumab	Prolongation de la survie sans maladie
CheckMate 648 ²⁸	TTT de 1 ^{re} ligne cancer épidermoïde de l'œsophage métastatique	IO ± CHT vs CHT	Prolongation de la SG
CheckMate 649 ²⁹	TTT de 1 ^{re} ligne cancer de l'estomac métastatique	Nivolumab + CHT avec oxaliplatine	Prolongation de la SG
KEYNOTE-177 ³⁰	TTT de 1 ^{re} ligne cancer du côlon métastatique, MSI-H	Pembrolizumab vs CHT	Prolongation de la SG
TASCO1 ³²	TTT de 1 ^{re} ligne cancer du côlon métastatique, non éligible pour CHT intensive	Trifluridine/tipiracil + bévacizumab vs capécitabine/bévacizumab	Prolongation de la SG
Cancers urologiques			
STAMPEDE ³³	TTT pour cancer localement avancé non métastatique, hormonosensible	Abiratérone + RT + déprivation androgénique	Prolongation de la SG et survie sans métastase
PEACE-1 ³⁴	TTT pour cancer métastatique de novo à haut volume tumoral	Abiratérone + docétaxel + déprivation androgénique	Prolongation de la SSP et SG
KEYNOTE-564 ³⁵	TTT adjuvant du cancer du rein localisé à haut risque	Pembrolizumab	Prolongation de la SSP
CheckMate 274 ³⁶	TTT adjuvant du cancer urothélial vessie/haut appareil urinaire à haut risque	Nivolumab	Prolongation de la SSP
Cancer nasopharyngé			
GEM20110714 ³⁹	TTT cancer nasopharyngé récurrent ou métastatique	Cisplatine + gemcitabine vs cisplatine + 5FU	Prolongation de la SG
JUPITER-02 ⁴⁰	TTT cancer nasopharyngé récurrent ou métastatique	Toripalimab + cisplatine/gemcitabine vs cisplatine/gemcitabine	Prolongation de la SSP, augmentation du TRG
KEYNOTE-122 ⁴¹	TTT cancer nasopharyngé récurrent ou métastatique avec progression sous platine	Pembrolizumab vs CHT	Pas de bénéfice de SG du pembrolizumab

9,1 mois si PD-L1 > 1% notamment), conduisant à sa validation par la FDA dans cette indication.²⁹

Concernant les cancers coliques métastatiques (CCR) avec instabilité des microsatellites (MSI-H), les données actualisées de l'étude KEYNOTE-177 confirment un net bénéfice de SG du pembrolizumab versus CHT standard (médiane de SG: non atteinte pour le bras pembrolizumab vs 36,7 mois) ainsi qu'une meilleure qualité de vie.³⁰ La question de la double IO (anti-PD-1 (anti-Programmed Cell Death 1) et anti-CTLA4 (anti-Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4)) est en cours d'étude car elle semblerait améliorer la survie par rapport à une monothérapie.³¹

Chez les patients présentant un CCR métastatique et non éligibles aux CHT standard à base d'oxaliplatine ou d'irinotécan, l'étude TASC01 a démontré un bénéfice en SG médiane de 22,3 mois pour les patients traités en 1^{re} intention par trifluridine/tipiracil + bévacicumab versus 17,6 mois pour ceux traités par capécitabine + bévacicumab, offrant donc une nouvelle option aux patients ne pouvant tolérer une CHT plus intensive.³²

CANCERS UROLOGIQUES

Dans le cancer de la prostate hormonosensible, localement avancé et non métastatique, à haut risque, le traitement standard comprenait une radiothérapie associée à une déprivation androgénique. L'ajout de l'abiratérone, inhibiteur sélectif de la biosynthèse des androgènes, pendant 2 ans, dans l'étude STAMPEDE, a montré une amélioration de la survie sans métastase et de la SG.³³ Dans la maladie hormonosensible métastatique de novo à haut volume tumoral, l'étude PEACE-1 a montré que l'association d'une trithérapie par abiratérone, docétaxel et hormonothérapie antiandrogénique allonge significativement la SSP et la SG (61 mois), devenant alors le standard thérapeutique pour cette sous-population.³⁴

Dans les cancers du rein localisés à haut risque, l'étude KEYNOTE-564 a montré pour la première fois en situation adjuvante que le pembrolizumab (1 an) apportait un avantage en SSP à 24 mois de 77,3% versus 68,1% pour le placebo.³⁵

Dans les carcinomes urothéliaux de la vessie infiltrant le muscle et du haut appareil urinaire à haut risque après cystectomie, CheckMate 274 était la seule étude positive ayant démontré un bénéfice du nivolumab adjuvant (1 an), avec SSP à 21 versus 10,9 mois pour le placebo.³⁶

D'autres traitements sont en train d'émerger: celui ciblant le récepteur FGFR (Fibroblast Growth Factor Receptors) avec une molécule révolutionnaire en 3^e ligne (erdafitinib, taux de réponses de 40%)³⁷ et celui ciblant l'antinecine-4 avec l'enfortumab védotin (combinaison CHT-anticorps).³⁸ Ce dernier est le premier traitement, après CHT et IO, à avoir démontré un bénéfice de SG dans les carcinomes urothéliaux avancés prétraités.

CANCER DE LA SPHÈRE ORL – CNP

Le traitement palliatif standard de 1^{re} ligne du carcinome nasopharyngé (CNP) récurrent ou métastatique est une CHT de CG. Les résultats finaux de l'étude GEM20110714 ont confirmé un bénéfice de SG du CG comparé à la combinaison cisplatine-5-fluoruracile (SG médiane: 22,1 vs 18,6 mois).³⁹

En 1^{re} ligne palliative, l'étude JUPITER-02, évaluant l'ajout de l'IO (toripalimab, anti-PD1) à la CHT standard (CG), montre des résultats prometteurs: bénéfice de SSP (11,7 vs 8 mois), meilleur taux de réponses et toxicité acceptable.⁴⁰ Le toripalimab est approuvé par la FDA dans cette indication, mais encore non commercialisé en Suisse. En revanche, pour les CNP en progression sous platine, l'étude KEYNOTE-122 n'a pas montré de bénéfice de SG du pembrolizumab comparé à la CHT de 2^e ligne.⁴¹

Le **tableau 1** synthétise les résultats des études cliniques décrites ci-dessus.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'immunothérapie devient incontournable lors de mélanomes en adjuvant et cancers pulmonaires précoces et/ou localement avancés (contexte néoadjuvant et adjuvant), lors de cancer colique métastatique avec MSI-H (instabilité des microsatellites), de cancer gastrique métastatique, de cancer du col métastatique et de carcinome nasopharyngé, seul ou en combinaison avec la chimiothérapie (CHT)
- Il devient nécessaire de combiner CHT (docétaxel), inhibiteur de synthèse des androgènes et hormonothérapie lors de cancer de la prostate métastatique d'emblée avec volume tumoral élevé
- Les analyses génétiques tumorales lors de cholangiocarcinome permettent d'identifier des options thérapeutiques de 2^e ligne

1 Spicer J, Wang C, Tanaka F, et al. Surgical Outcomes from the Phase 3 CheckMate 816 Trial: Nivolumab (NIVO) + Platinum-Doublet Chemotherapy (Chemo) vs Chemo Alone as Neoadjuvant Treatment for Patients with Resectable Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):8503. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8503.

2 **Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C, et al. IMpower010: Primary Results of a Phase III Global Study of Atezolizumab Versus Best Supportive Care after

Adjuvant Chemotherapy in Resected Stage IB-IIIa Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):8500. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8500.

3 Spigel DR, Fèvre-Finn C, Gray JE, et al. Five-Year Survival Outcomes with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Unresectable Stage III NSCLC: An Update from the PACIFIC trial. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):8511. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8511.

4 Girard N, Smit HJM, Sibille A, et al. 1171MO PACIFIC-R Real-world Study:

Treatment Duration and Interim Analysis of Progression-Free Survival in Unresectable Stage III NSCLC Patients Treated with Durvalumab after Chemoradiotherapy. *Ann Oncol* 2021;32:S939-40. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1775.

5 Johnson M, Cho BC, Luft A, et al. PL02.01 Durvalumab ± Tremelimumab + Chemotherapy as First-line Treatment for mNSCLC: Results from the Phase 3 POSEIDON Study. *J Thorac Oncol* 2021;16:S844. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.029.

6 *Carbone D, Ciuleanu T, Cobo M, et al.

OA09.01 First-line Nivolumab + Ipilimumab + Chemo in Patients With Advanced NSCLC and Brain Metastases: Results From CheckMate 9LA. *J Thorac Oncol* 2021;16:S862. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.08.061.

7 Reck M, Ciuleanu T-E, Cobo M, et al. First-Line Nivolumab (NIVO) Plus Ipilimumab (IPI) Plus Two Cycles of Chemotherapy (chemo) Versus Chemo Alone (4 Cycles) in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Two-Year Update from CheckMate 9LA. *J Clin Oncol*

- 2021;39(Suppl.15):9000. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9000.
- 8 Paz-Ares LG, Ciuleanu TE, Lee JS, et al. Nivolumab (NIVO) Plus Ipilimumab (IPI) Versus Chemotherapy (Chemo) as First-Line (1L) Treatment for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): 4-Year Update from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):9016. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9016.
- 9 **Cortés J, Kim SB, Chung WP, et al. LBA1 - Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) vs Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Patients (Pts) with HER2+ Metastatic Breast Cancer (mBC): Results of the Randomized Phase III DESTINY-Breast03 Study. *Ann Oncol* 2021;32:S1287-S1346. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2087.
- 10 Bardia A, Hurvitz SA, Tolanev SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1529-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2028485.
- 11 Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. LBA17 Overall Survival (OS) Results from the Phase III MONA-LEESA-2 (ML-2) Trial of Postmenopausal Patients (pts) with Hormone Receptor Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Negative (HR+/HER2-) Advanced Breast Cancer (ABC) Treated with Endocrine Therapy (ET) ± Ribociclib (RIB). *Ann Oncol* 2021;32:S1290-1. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2090.
- 12 Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:307-316. DOI: 10.1056/NEJMoa1903765.
- 13 Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020;38:3987-8. DOI: 10.1200/JCO.20.02514.
- 14 Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:2394-405. DOI: 10.1056/NEJMoa2105215.
- 15 **Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. VP7-2021: KEYNOTE-522: Phase III Study of Neoadjuvant Pembrolizumab + Chemotherapy vs. Placebo + Chemotherapy, Followed by Adjuvant pembrolizumab vs. Placebo for Early-Stage TNBC. *Ann Oncol* 2021;32:1198-200. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.014.
- 16 Keung EZ, Gershenwald JE. The Eighth Edition American Joint Committee on Cancer (AJCC) Melanoma Staging System: Implications for Melanoma Treatment and Care. *Expert Rev Anticancer Ther* 2018;18:775-84. DOI: 10.1080/14737140.2018.1489246.
- 17 *Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, et al. KEYNOTE-716: Phase III Study of Adjuvant Pembrolizumab Versus Placebo in Resected High-Risk Stage II Melanoma. *Future Oncol* 2020;16:4429-38. DOI: 10.2217/fon-2019-0666.
- 18 Lipson EJ, Tawbi HA-H, Schadendorf D, et al. Relatlimab (RELA) Plus Nivolumab (NIVO) Versus NIVO in First-Line Advanced Melanoma: Primary Phase III Results From RELATIVITY-047 (CA224-047). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):9503. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9503.
- 19 Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med* 2021;385:1196-206. DOI: 10.1056/NEJMoa2103485.
- 20 Pujade-Lauraine E, Colombo N, Glasspool R, et al. OReO/ENGOT Ov-38: A Phase IIIb Trial of Olaparib Maintenance Retreatment in Patients with Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Oncol* 2017;28:v351-2. DOI: 10.1093/annonc/mdx372.058.
- 21 *Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa2112435.
- 22 Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. VP4-2021: EMPOWER-Cervical 1/ GOG-3016/ENGOT-cx9: Interim Analysis of Phase III Trial of Cemiplimab vs. Investigator's Choice (IC) Chemotherapy (Chemo) in Recurrent/Metastatic (R/M) Cervical Carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32:940-1. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.04.009.
- 23 Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, et al. O008/#785 A Multicenter, Open-Label, Randomized, Phase 3 Study to Compare the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab vs Treatment of Physician's Choice in Patients with Advanced Endometrial Cancer: Study 309/keynote-775. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(Suppl.4):A4A5. DOI: 10.1136/ijgc-2021-IGCS.8.
- 24 Yoo C, Kim KP, Kim I, et al. Liposomal Irinotecan (nal-IRI) in Combination with Fluorouracil (5-FU) and Leucovorin (LV) for Patients with Metastatic Biliary Tract Cancer (BTC) after Progression on Gemcitabine plus Cisplatin (GemCis): Multicenter Comparative Randomized Phase 2b Study (NIFTY). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):4006. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4006.
- 25 *Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final Results from ClarIDHy, a Global, Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Ivosidenib (IVO) Versus Placebo (PBO) in Patients (pts) with Previously Treated Cholangiocarcinoma (CCA) and an Isocitrate Dehydrogenase 1 (IDH1) Mutation. *J Clin Oncol* 2021;39:266. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.266.
- 26 Javle MM, Kelley RK, Springfield C, et al. A Phase II Study of Infigratinib in Previously Treated Advanced/Metastatic Cholangiocarcinoma with FGFR Gene Fusions/Alterations. *J Clin Oncol* 2021;39:TPS356. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.TPS356.
- 27 *Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191-203. DOI: 10.1056/NEJMoa2032125.
- 28 **Chau I, Doki Y, Ajani JA, et al. Nivolumab (NIVO) Plus Ipilimumab (IPI) or NIVO Plus Chemotherapy (Chemo) Versus Chemo as First-Line (1L) Treatment for Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC): First Results of the CheckMate 648 Study. *J Clin Oncol* 2021;39:LBA4001. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA4001.
- 29 Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Advanced Gastric, Gastro-Oesophageal Junction, and Oesophageal Adenocarcinoma (CheckMate 649): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *Lancet* 2021;398:27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.
- 30 *Shiu KK, Andre T, Kim TW, et al. KEYNOTE-177: Phase III Randomized Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Microsatellite Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39:6. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.6.
- 31 Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* 2021;39:2101015. DOI: 10.1200/JCO.21.01015.
- 32 Van Cutsem E, Danielewicz I, Saunders MP, et al. Phase II Study Evaluating Trifluridine/Tipiracil + Bevacizumab and Capecitabine + Bevacizumab in First-Line Unresectable Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients who are Noneligible for Intensive Therapy (TASCO1): Results of the Final Analysis on the Overall Survival. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.3):14. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.14.
- 33 *Attard G, Brown LC, Clarke N, et al. Abiraterone Acetate Plus Prednisolone (AAP) With or Without Enzalutamide (ENZ) Added to Androgen Deprivation Therapy (ADT) Compared to ADT Alone for Men with High-Risk Non-Metastatic (M0) Prostate Cancer (PCa): Combined Analysis from Two Comparisons in the STAMPEDE Platform protocol. *Ann Oncol* 2021;32:S1298. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2098.
- 34 Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, et al. A Phase 3 Trial with a 2x2 Factorial Design of Abiraterone Acetate Plus Prednisone and/or Local Radiotherapy in Men With de Novo Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC): First Results of PEACE-1. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):5000. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.5000.
- 35 *Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385:683-94. DOI: 10.1056/NEJMoa2106391.
- 36 Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:2102-14. DOI: 10.1056/NEJMoa2034442.
- 37 Loriot Y, Necchi A, Park SH, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381:338-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323.
- 38 Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1125-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807.
- 39 Hong S, Zhang Y, Yu G, et al. Gemcitabine Plus Cisplatin Versus Fluorouracil Plus Cisplatin as First-Line Therapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: Final Overall Survival Analysis of GEM20110714 Phase III Study. *J Clin Oncol* 2021;39:3273-82. DOI: 10.1200/JCO.21.00396.
- 40 *Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab or Placebo Plus Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: a Multicenter Randomized Phase 3 Trial. *Nat Med* 2021;27:1536-43. DOI: 10.1038/s41591-021-01444-0.
- 41 Chan AT, Lee VHF, Hong RL, et al. Results of KEYNOTE-122: A Phase III Study of pembrolizumab (Pembro) Monotherapy vs Chemotherapy (Chemo) for Platinum-Pretreated, Recurrent or Metastatic (R/M) Nasopharyngeal Carcinoma (NPC). *Ann Oncol* 2021;32:S786. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1268.

* à lire

** à lire absolutement